

**VERÄNDERUNGEN DER LUNGENCOMPLIANCE
IM STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN
SCHOCK UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH
EIN MINERALOKORTIKOID,
EIN GLUKOKORTIKOID SOWIE EINEN
PROTEINASENINHIBITOR**

Frank Stegemann

—
1977
—

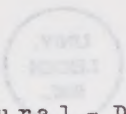


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0073

AUS DER KINDERCHIRURGISCHEN KLINIK
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. W. CH. HECKER)
DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK MÜNCHEN
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL

VERÄNDERUNGEN DER LUNGENCOMPLIANCE IM
STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK
UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH EIN MINERALO -
KORTIKOID, EIN GLUKOKORTIKOID SOWIE EINEN
PROTEINASENINHIBITOR



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

FRANK STEGEMANN

aus

MÜLHEIM a.d. RUHR

JAHR

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Hollmann

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Ch. Hecker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.6.1977



Meinen Eltern

Meiner Schwester

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	3
1.) Versuchstiere	3
2.) Schockmodell	3
3.) Versuchsanordnung	4
4.) Versuchsablauf	7
5.) Gruppenbildung	9
6.) Messungen	11
7.) Auswertung	13
III. ERGEBNISSE	15
IV. DISKUSSION	22
V. ZUSAMMENFASSUNG	28
VI. LITERATURVERZEICHNIS	29

LEBENS LAUF

E I N L E I T U N G

Obwohl der Begriff "Schock" schon Mitte des 18. Jahrhunderts Eingang in die Weltliteratur gefunden hat, ist hierfür eine allgemein akzeptierte Definition bisher nicht gefunden worden. BUCHBORN (1960) sieht ihn als "gleichzeitiges hämodynamisches und metabolisches Geschehen", SCHMIDT (1969) als einen "Zustand von Gewebshypoxidose, der bei genügend langer Dauer zu irreversiblen und schließlich tödlichen Veränderungen führt". HABERLAND (1972) definiert ihn ganz allgemein als "Zustand und Folge verminderter Durchblutung der Peripherie mit ihren Auswirkungen auf Funktion und Stoffwechsel".

Mit den zunehmenden therapeutischen und technischen Möglichkeiten gelingt es heute immer mehr, den Tod in der akuten Schockphase zu verhindern. Damit treten aber die Folgen einer Organminderdurchblutung nach überstandenen Schock in den Vordergrund. Nachdem sich Komplikationen von seiten des Herz-Kreislaufsystems sowie das akute Nierenversagen erfolgreich behandeln lassen, stellt die respiratorische Insuffizienz ein ernstzunehmendes Problem dar. Sie steht heute an erster Stelle der Todesursachen nach überstandenen Schock (BREDENBERG 1969, LEWIN 1971, TIMME 1972).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Veränderungen der Lungenfunktion während und nach einem hämorrhagischen Schock anhand der dynamischen Compliance aufgezeigt werden sowie deren

Beeinflußbarkeit durch Gaben von Aldosteron, Methylprednisolon
und Aprotinin.

M E T H O D I K

1.) V e r s u c h s t i e r e

Die Untersuchungen werden an 20 ausgewachsenen Hundebastarden beiderlei Geschlechts und einem Körpergewicht von 9 - 25 kg durchgeführt.

2.) S c h o c k m o d e l l

Nach dem von WIGGERS (1943) angegebenen Modell in der Modifikation von SCHMIER (1965) wird bei den Versuchstieren ein hämorrhagischer Schock durch Blutentzug erzeugt.

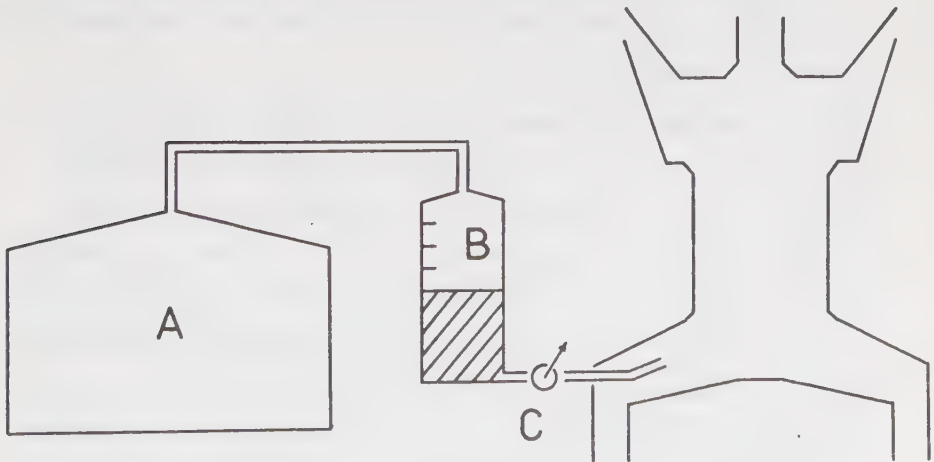


Abb. 1 A = Windkessel B = Vorratsgefäß
 C = Druckelement im Nebenschluß

3.) Versuchsanordnung

Die Narkose wird mit 25mg/kg Körpergewicht Thiopental-Natrium (Trapanal^R) eingeleitet. Nach Einführen eines endotrachealen Ballontubus werden die Hunde in Rückenlage gebracht und erhalten unter Spontanatmung ein Lachgas - Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3:1 sowie Halothane (Fluothane^R) in einer Konzentration von 1 Vol%, die in der Phase der Hypovolämie noch auf 0,5 Vol% reduziert wird. Das Gasgemisch befindet sich unter aktuellem Barometerdruck, ist wasserdampfgesättigt und auf 37°C erwärmt (BTPS - Bedingungen: Body Temperature, Pressure, Saturated). Die Zufuhr des Narkosegemisches erfolgt im halboffenen System, wobei vor den Endotrachealtubus ein Pneumotachograph nach A. FLEISCH (1925) der Größe 1 sowie eine Gasuhr (Fa. DRAEGER) geschaltet werden (Abb. 2).

Für die Oesophagusdruckmessung wird ein luftdichter Ballonkatheter in die Speiseröhre geschoben, so daß die Katheterspitze oberhalb der Kardialgegend zu liegen kommt. Eine genaue Platzierung wird dadurch erleichtert, daß der zunächst luftleere und leicht gefaltete Ballon zusammen mit dem Katheter in einen Plastikschauch geschoben wird. Nach Ausmessen der Entfernung Kardialgegend - Zahnreihe wird der Plastikschauch an der betreffenden Stelle markiert und kann dann problemlos in den Oesophagus eingeführt werden. Nach Erreichen der gewünschten Position wird der Ballon über den Katheter mit 6ml Luft aufgeblasen. Hierdurch gleitet er aus der seitlichen Öffnung im Plastik-

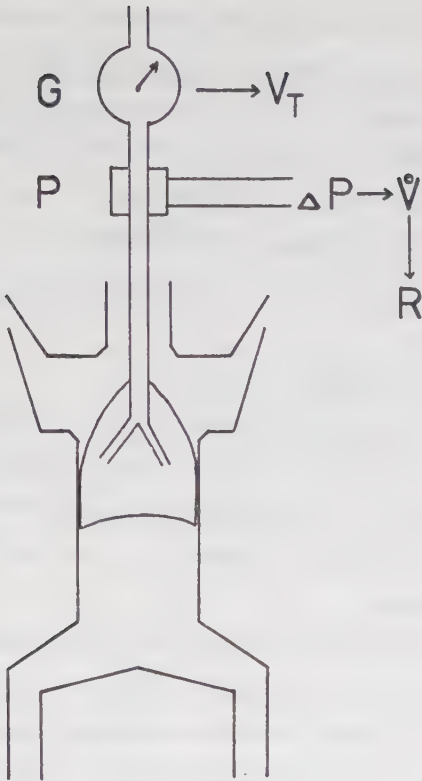


Abb. 2

G = Gasuhr

V_T = Atemzugvolumen

ΔP = Differenzdruck-
wandler

P = Pneumotacho-
graph

V = Atemstromstärke

R = Registriereinheit

schlauch - die der Ballonlänge entspricht - heraus und schmiegt sich der Oesophaguswand an, die ihn in dieser Position festhält. Nun wird der als Leitschiene dienende Plastikschauch vorsichtig zurückgezogen. An der Seite ist er in seiner gesamten Länge etwa 1 mm weit aufgeschlitzt, so daß der Katheter leicht herausgleiten kann, ohne durch einen ungewollten Zug die Position des Ballons zu verändern.

Die Katheterlänge beträgt 75 cm, der Innendurchmesser 1,2mm, der Außendurchmesser 1,7mm. Über eine Strecke von 6 cm ist das Katheterende mit kleinen Löchern versehen und von einem luftdichten Ballon umgeben. Dieser ist in Anlehnung an MEAD (1955) aus Revultex (Metallgesellschaft AG, Frankfurt/Main) über einem ausgezogenen Glasstab im Eintauchverfahren hergestellt worden. Seine Länge beträgt 8,5 cm , sein Durchmesser 0,7 cm , sein Fassungsvermögen ca. 6ml.

Abb. 1 zeigt ein Schema der Versuchsanordnung.

Der Blutentzug erfolgt über den in einer Femoralarterie liegenden Polyvenylkatheter in ein graduiertes geeichtes Vorratsgefäß mit einem Magnetrührer, der die Sedimentation des Blutes verhindert. Ein das Gefäß umgebender Glasmantel ermöglicht ein Umspülen mit 37°C warmem Wasser.

Das Vorratsgefäß ist über einen Gummischlauch mit einer als Windkessel fungierenden Korbflasche verbunden, deren Innendruck durch eine Luftpumpe bzw. ein Ventil reguliert werden kann.

Die Messung des arteriellen Druckes erfolgt durch ein Druckelement (Statham, Modell P23Db), das über einen Dreiwegehahn mit dem Polyvenylkatheter verbunden ist. Die Druckwerte können von einem Anzeigeinstrument direkt abgelesen werden.

Ein Venae-Sectio-Katheter - als Zugang für die später erfolgende Therapie - wird über die v.femoralis in die v.cava vorgeschoben. Um ein Verstopfen der Katheter zu verhindern, erhalten die Hunde stündlich 1000 USP. E./kg Körpergewicht Heparin-Natrium (Lique-min^R).

4.) Versuchsablauf

Der Versuchsablauf wird in 6 Phasen eingeteilt:

Phase 1: In Abständen von 5 Minuten werden unter normovolämischen Bedingungen viermal Messungen vorgenommen, die später als Ausgangswerte dienen.

Phase 2: Über den in der a.femoralis liegenden Katheter wird Blut in einer Menge, die 0,2% des Körpergewichtes entspricht, in einminütigen Intervallen in das Vorratsgefäß geleitet, bis der arterielle Mitteldruck 40mm Hg erreicht hat.

Die Registrierung geschieht zeitgleich mit der Entblutung.

Phase 3: Hypovolämische Schockzeit (Stadium der Kompensation), deren Länge von den Tieren selbst bestimmt wird. Der arterielle Mitteldruck wird über den Windkessel konstant bei 40mm Hg gehalten. Aufgrund der kompensatorischen Zentralisation des Organismus können die Hunde noch mehr Blut in das Vorratsgefäß abgeben. Schließlich wird ein Maximalwert erreicht, der zugleich das Ende der Phase anzeigt.

Registrierung alle 5 Minuten.

Phase 4: Hypovolämische Schockzeit (Stadium der Dekompensation), in der die Hunde - bei gleichbleibendem

arteriellen Mitteldruck von 40mm Hg - aus dem Vorratsgefäß Blut zurücknehmen. Entspricht diese Blutmenge einem Drittel des in Phase 3 erreichten Maximums, ist Phase 4 beendet.

Registrierperiodik 5 Minuten.

Phase 5: Reinfusion der verbliebenen $\frac{2}{3}$ des Maximums in Abständen von einer Minute. Die jeweilige Blutmenge entspricht wiederum 0,2% des Körpergewichts. Die praktische Durchführung der Infusion wird mit einer Druckerhöhung im Windkessel erleichtert.

Registrierperiodik 1 Minute.

Phase 6: In einer Beobachtungszeit von 2 Stunden werden die einzelnen Werte unter normovolämischen Bedingungen gemessen.

Die Registrierung erfolgt in 10-minütigen Abständen.

Nach Phase 6 wird mit Hilfe einer EKG-Überwachung die Gesamtüberlebenszeit ermittelt.

5.) Gruppenbildung

Bis zum Ende der 4. Phase werden die Hunde keiner Therapie unterzogen. Erst ab Phase 5 (Reinfusion) wird eine Aufteilung in 3 Therapie- und eine Kontrollgruppe zu je 5 Hunden vorgenommen, wobei die Zuteilung zu den Gruppen willkürlich erfolgt.

Gruppe I

In gleicher Weise wie die behandelten Tiere erhalten 5 Hunde anstelle der applizierten Medikamente adäquate Mengen 0,9%iger NaCl-Lösung infundiert. Somit werden Differenzen in der Volumen- und Kochsalzbilanz der Gruppen ausgeschlossen.

Gruppe II

Therapie mit d-Aldosteron (Aldocorten^R)

Dosierung: 2mg/kg Körpergewicht/Stunde

Am Anfang und Ende der Reinfusion werden je 1mg/kg Körpergew. Aldocorten^R i.v. gegeben. Die gleiche Dosis wird in Phase 6 in 30-minütigen Zeitabständen injiziert.

Gruppe III

Therapie mit d-Aldosteron u. Aprotinin (Trasylol^R)

Dosierung: Aldocorten^R wie in Gruppe II

Trasylol^R : 50.000 K.I.E. (= Kallikrein-Inaktivator-Einheiten) pro kg Körpergewicht

Die Applikation von Aldocorten^R entspricht in Menge und Zeitpunkten der in Gruppe II. Zusätzlich werden während der Reinfusion 50.000 K.I.E. Trasylol^R /kg Körpergewicht infundiert.

Gruppe IV

Therapie mit Natrium-6-Methylprednisolonhemisuccinat (Urbason
solubile forte^R)

Dosierung: 30mg/kg Körpergewicht

Je 15mg/kg KG Urbason solubile forte^R werden am Anfang und Ende der Reinfusion gegeben, wobei mit 0,9%iger NaCl-Lösung bis zu einer der Aldocortentherapie entsprechenden Volumenmenge aufgefüllt wird. In Phase 6 alle 30 Minuten 0,9%ige NaCl-Lösung in adäquater Volumenmenge von Aldocorten^R .

Bei den Gruppen I,II und IV werden während der Reinfusion der Trasyloltherapie entsprechende Mengen an 0,9%iger NaCl-Lösung infundiert.

6.) Messungen

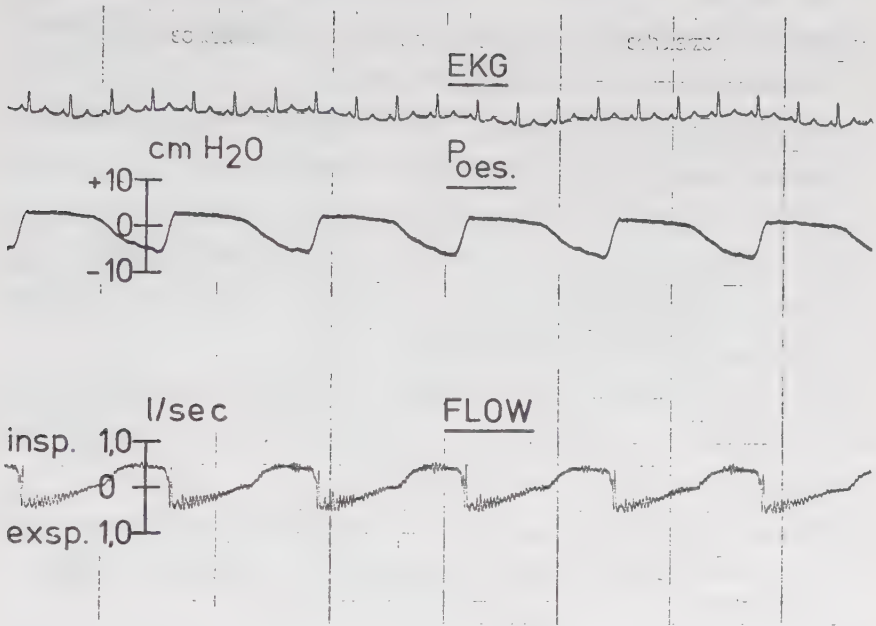


Abb. 3 Ausschnitt einer Originalregistrierung mit den Verlaufskurven für EKG, Oesophagusdruck und Atemstromstärke

Die Messung des Oesophagusdruckes (P_{oes}) erfolgt mit dem bereits erwähnten Ballonkatheter, für den ein Druckvolumendiagramm angelegt wird (BACHOFEN, 1969). Hieraus ergibt sich ein optimales Füllvolumen - unendliche Compliance - von 2,6 bis 3,0 ml Luft. Diese wird über einen Dreiwegehahn mit Hilfe einer Spritze zu Beginn der Registrierung in das Katheter - Druckmesssystem eingefüllt, nachdem vorher die zur Fixation des Ballons instillierte Luft abgezogen worden ist.

Die Druckmessung geschieht durch ein Druckelement (Statham Modell P23Db), das zu Beginn und Ende des Versuchs mit einem Wassermanometer statisch geeicht wird.

Mit einem Pneumotachographen Nr. 1 nach A.FLEISCH (Fa. Godart, Bremen) kann über einen Differenzdruckwandler (EMT 35/32b) die Atemstromstärke ($\dot{V}$) erfaßt werden. Die Justierung der Pneumotachographieeinheit erfolgt vor und nach jedem Versuch mit einem Rotameter, indem Preßluft in beiden Richtungen durch den Pneumotachographen geleitet wird.

Druckelement (Statham) und Differenzdruckwandler sind mit dem VARIOSCRIPT (Fa. Schwarzer, München) verbunden, der die Kurvenverläufe registriert (siehe Abb.3).

Das Atemzugvolumen (V_T) läßt sich an einer in den Inspirationsstrom geschalteten Gasuhr (Draegerwerk) ablesen, deren Meßgenauigkeit mit dem Rotameter überprüft wird.

Aus der Differenz zwischen endinspiratorischem und endexpiratorischem Oesophagusdruck ($\dot{V}$ jeweils = 0) innerhalb eines Atemzyklus ergibt sich ΔP_{oes} , mit dessen Hilfe sich die dynamische Compliance nach der Formel

$$\frac{V_T}{\Delta P_{oes}} = C_L \text{ (ml/cm H}_2\text{O) errechnet (VON NEERGAARD 1927, BACHOFEN 1969, PATTERSON 1973, VAAGE 1974).}$$

7.) A u s w e r t u n g

Mit Ausnahme von Phase 1 und 6 werden Zeitdauer und damit Anzahl der Meßwerte pro Phase von den Versuchstieren selbst bestimmt. Es ergibt sich daher das Problem, daß jeder Hund unterschiedlich viele Meßdaten innerhalb einer Phase aufweist.

Um dies zu koordinieren, bietet sich als Lösung eine Synchronisation der Meßwerte an, wobei Anfang bis Ende einer Phase gleich 100% gesetzt werden. Pro Phase bestimmt man 20 Zeitpunkte (je 5%). Existieren von einer Phase z.B. 20 Meßwerte, wird jeder Wert einem Zeitpunkt zugeordnet, liegen z.B. 40 Meßwerte vor, findet nur jeder 2. Wert Verwendung etc.

Um einen Überblick zu gewinnen, wird zunächst eine Kurve mit den Compliancewerten der Phasen 1-4 angelegt (Abb.4), in denen keine Therapie erfolgt, wobei folgendes Schema zur Anwendung kommt:

aus Phase 1: Mittelwert der 4 Messungen

aus Phase 2: 20. Zeitpunkt

aus Phase 3: 4., 8., 12., 16. und 20. Zeitpunkt

aus Phase 4: 4., 8., 12., 16. und 20. Zeitpunkt

Die Compliance ist nicht in den absoluten Werten angegeben, sondern in den jeweiligen prozentualen Veränderungen zum Ausgangswert (Phase 1). Dabei findet die Tatsache Berücksichtigung, daß die Compliance vom Körpergewicht der Tiere abhängig ist (ROBINSON, 1972). Die Streuung der Meßwerte läßt sich hierdurch stark vermindern.

Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Phasen 5 und 6 doku-

mentieren 3 Graphiken (Abb.5 - 7), wie sich die Compliance unter therapeutischen Maßnahmen verhält.

Aus Phase 5 wird der letzte, aus Phase 6 jeder Meßwert herangezogen. Eine Synchronisation ist hier nicht notwendig, da durch die zeitliche Begrenzung von Phase 6 auf 2 Stunden von allen Hunden 12 Registrierungen - 10-minütige Zeitabstände - vorliegen.

Zum Nachweis, ob sich die drei Therapiekurven von der Kontrollkurve in ihrem Verlauf unterscheiden, wird eine Varianzanalyse durchgeführt (D. WINNE 1965) und die erhaltenen Ergebnisse anhand des F-Testes auf Signifikanz überprüft.

ERGEBNISSE

In den Phasen 1 bis 4, in denen keine therapeutischen Maßnahmen unternommen werden, sind die berechneten Mittelwerte (siehe Abb.4) repräsentativ für alle 20 Tiere.

Am Ende des Blutentzuges fällt die Compliance deutlich auf etwa 80% des Ausgangswertes ab. Dieses Niveau kann in Phase 3 gehalten werden. Erst zum Zeitpunkt der Kreislaufdekomensation (Phase 4) macht sich ein kontinuierlicher Rückgang auf zuletzt 63% bemerkbar. Bei den 5 unbehandelten Tieren setzt sich die Verringerung der Compliance in Phase 5 und der darauffolgenden 2-stündigen Beobachtungszeit weiter fort. Unter gleichbleibendem Abfall werden schließlich Werte um 45% gemessen (Tab.1 u. Abb.5).

Im Gegensatz hierzu steigt die Compliance bei den mit Aldosteron behandelten Tieren schon nach der Reinfusion von 63% auf ca. 75% an. 30 Minuten wird dieses Niveau gehalten, dann folgt eine weitere Zunahme auf etwa 85%, die mit geringen Schwankungen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit anhält (Tab.1 u. Abb.5).

Im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe ist ihr Wert in Phase 6 signifikant größer ($p < 0,001$).

Die Compliance der mit Aldosteron und Aprotinin behandelten Tiere zeigt nach Reinfusion und in den ersten 30 Minuten der Beobachtungszeit keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 40 Minuten erfolgt ein leichter Anstieg auf 69%. Bis zum Ende der Beobachtungszeit pendelt sich der Wert mit geringen Schwankungen bei 63% ein (Tab.1 u. Abb.6).

Zeit	Kontrolle	Aldosteron	Aldosteron +Aprotinin	Methyl- prednisolon
Y	60,1 ± 7,5	75,7 ±10,9	66,9 ±28,4	69,5 ±12,1
10'	64,0 ±22,3	78,7 ±16,4	64,7 ±30,2	78,4 ±18,8
20'	57,6 ±15,8	77,7 ±15,4	62,7 ±25,9	73,6 ±16,8
30'	62,5 ±22,3	75,7 ±19,6	60,4 ±23,9	76,6 ±17,1
40'	53,5 ±13,9	82,6 ±17,4	66,0 ±28,4	73,1 ±13,5
50'	56,6 ±14,0	82,7 ±12,0	64,7 ±25,6	68,1 ±13,6
60'	53,1 ±15,5	85,7 ±11,4	69,6 ±25,1	68,0 ±14,2
70'	51,6 ±17,5	89,9 ±6,8	65,0 ±28,4	68,2 ±12,8
80'	52,9 ±19,5	82,6 ±4,9	62,0 ±30,1	68,7 ±14,3
90'	49,9 ±16,0	84,8 ±6,7	63,1 ±26,2	62,0 ±5,9
100'	48,3 ±12,9	84,2 ±9,3	62,2 ±30,8	69,2 ±12,0
110'	46,0 ±9,4	82,2 ±10,6	63,2 ±28,9	69,0 ±9,0
120'	44,8 ±14,7	85,0 ±17,7	62,0 ±28,5	70,0 ±12,5

Tab. 1 Compliance (Mittelwert u. Standardabweichung) nach
Reinfusion und während der Nachbeobachtungszeit

Unter Aldosteron und Aprotinin behält die Compliance im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant höheres Niveau ($p < 0,001$). Bei den mit Methylprednisolon behandelten Tieren steigt die Compliance nach der Reinfusion und in den ersten 10 Minuten der Beobachtungszeit auf 78% an, bleibt dann 30 Minuten lang bei etwa 75% und fällt schließlich auf 69% zurück. Dieser Wert wird bis zum Ende der Beobachtungszeit gehalten (Tab.1 u. Abb.7). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die Wirksamkeit der Methylprednisolontherapie signifikant ($p < 0,001$) durch die höhere Compliance nachgewiesen.

Statistische Auswertung

Aldosteron	---> Kontrolle	F=25,1700	$p < 0,001$
Aldost.+Aprotinin	--> Kontrolle	F= 6,6733	$p < 0,001$
Methylpredn.	---> Kontrolle	F=11,5240	$p < 0,001$
Aldosteron	---> Methylpredn.	F= 5,3919	$p < 0,001$
Aldosteron	---> Ald.+Aprotinin	F=11,3669	$p < 0,001$
Methylpredn.	--> Ald.+Aprotinin	F= 3,1314	$p < 0,005$

Obere Signifikanzschranken der F - Verteilung (SACHS 1974):

Freiheitsgrade des Zählers: 13
Freiheitsgrade des Nenners: 96

$p = 0,005$ ---> 2,74

$p = 0,001$ ---> 3,31

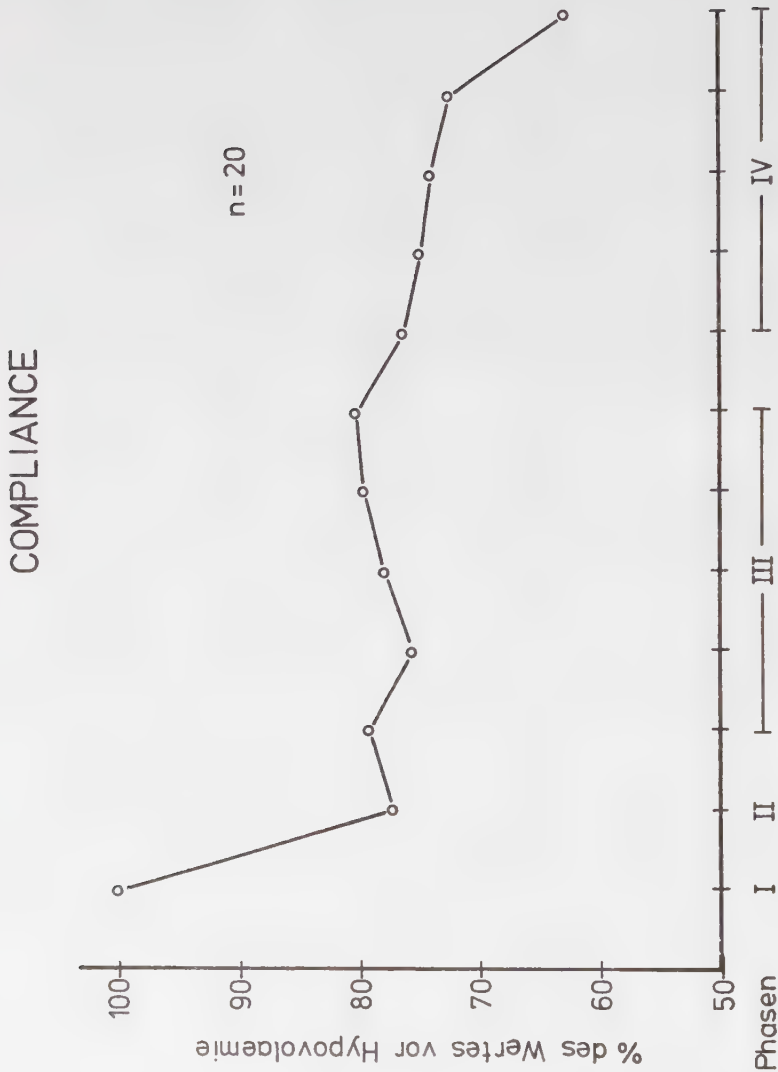


Abb. 4 Verhalten der Compliance vor und während Hypovolaemie

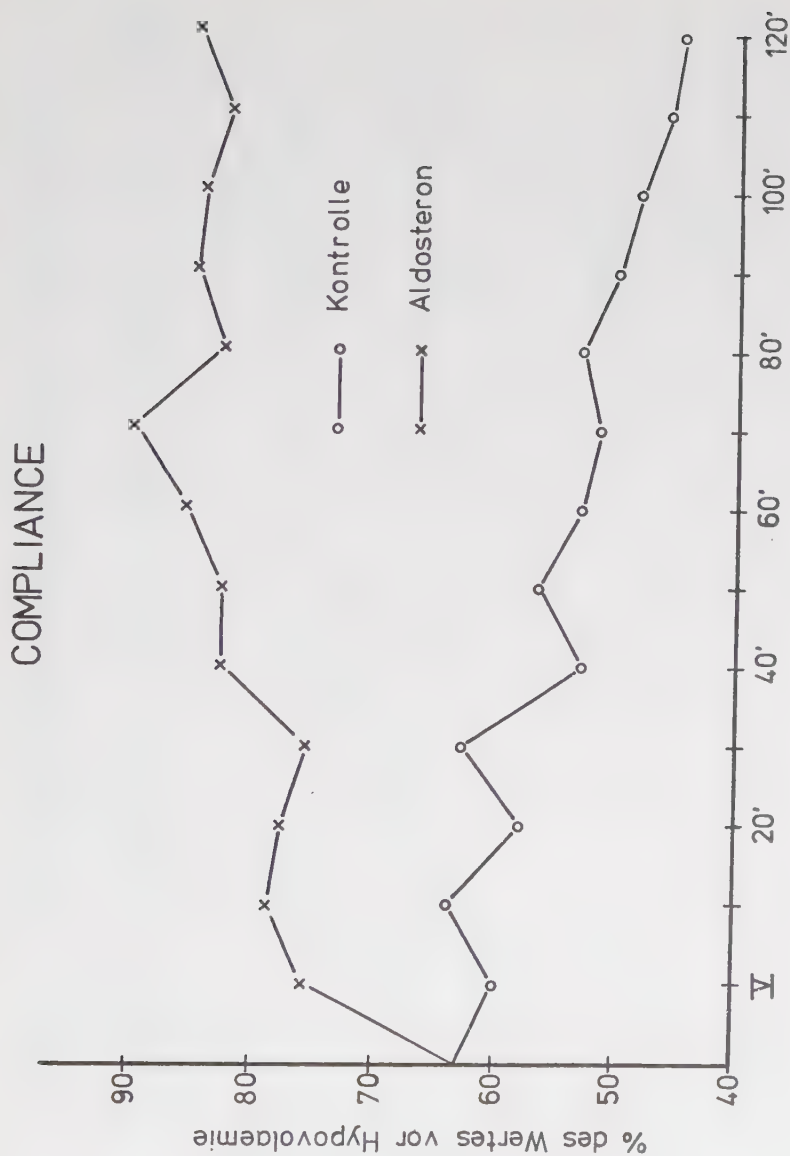


Abb. 5 Verhalten der Compliance nach Reinfusion und während der Nachbeobachtungzeit unter einer Therapie mit d-Aldosteron

COMPLIANCE

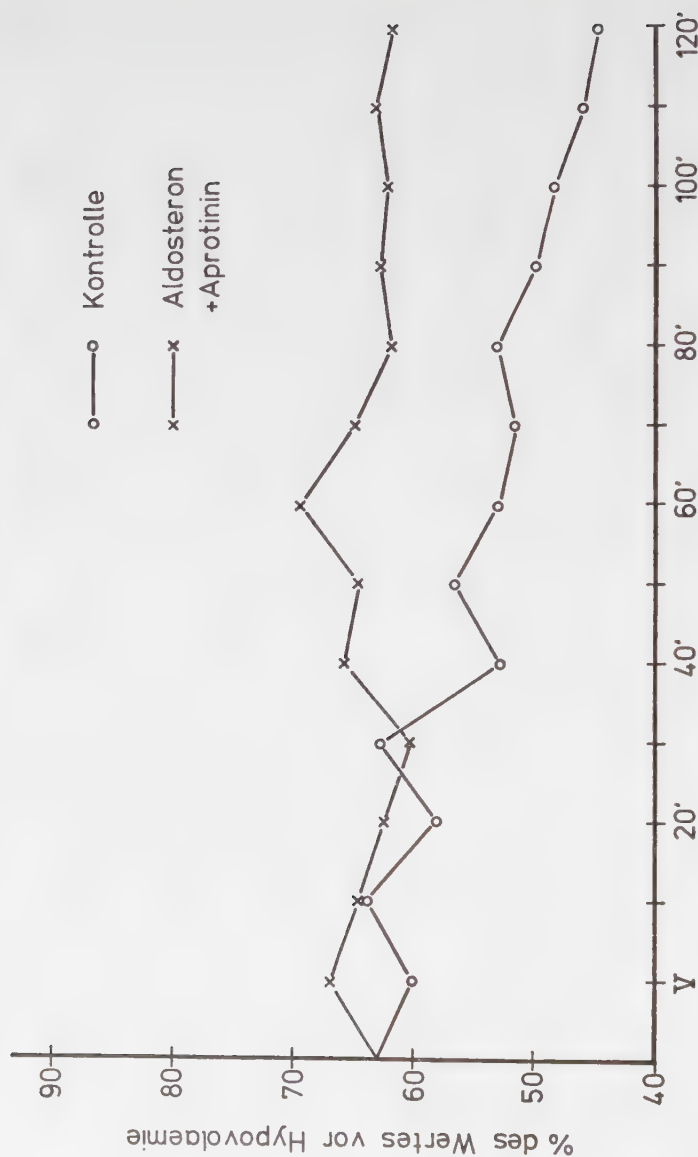


Abb. 6 Verhalten der Compliance nach Reinfusion und während der Nachbeobachtung unter einer Therapie mit d-Aldosteron u. Aprotinin

COMPLIANCE

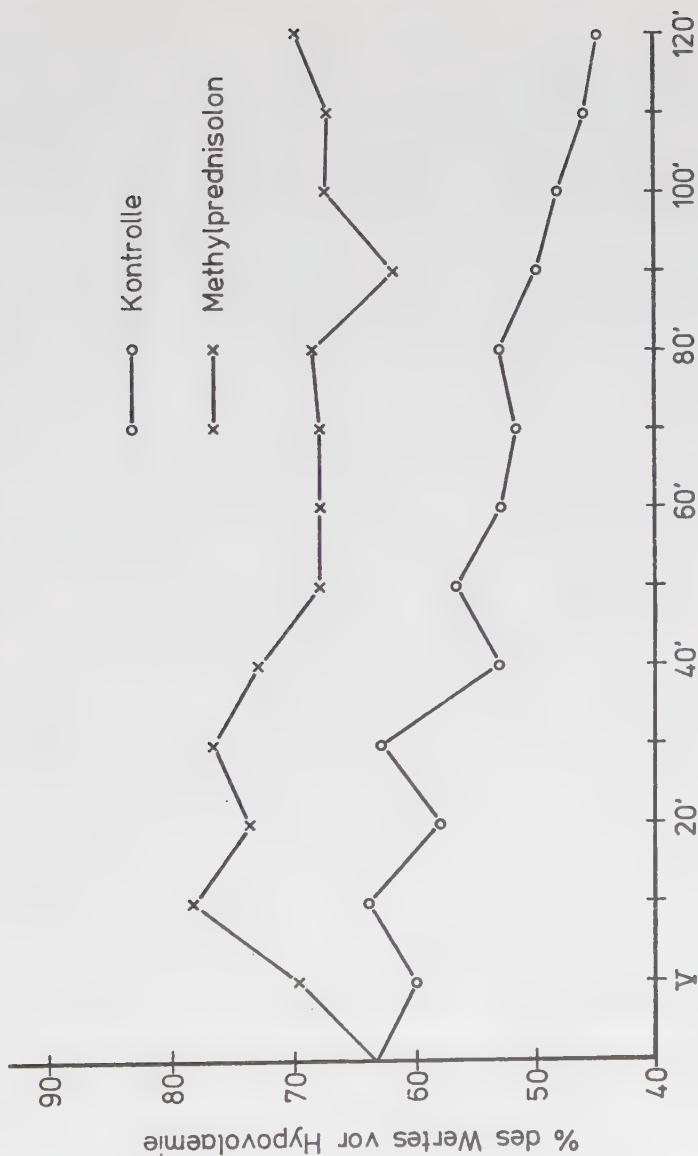


Abb. 7 Verhalten der Compliance nach Reinfusion und während der Nachbeobachtung unter einer Therapie mit Methylprednisolon

D I S K U S S I O N

Im hämorrhagischen Schock oder bei schnellem Blutentzug im Experiment werden eine Vielzahl komplexer Regulations- und Kompensationsmechanismen wirksam. Zunächst wird der Sympathikus aktiviert; es kommt zu einer selektiven Vasokonstriktion, an der die coronare und oerebrale Durchblutung nicht beteiligt ist - die sogenannte Zentralisation. Durch Abnahme des venösen Rückflusses fällt der zentrale Venendruck. Das Herzzeitvolumen wird geringer (CONWAY 1966). Herz- und Atemfrequenz steigen an. Gehen mehr als 10 - 20% des zirkulierenden Blutvolumens verloren, sinken mittlerer arterieller Druck und die Blutdruckamplitude.

Nach einer Latenzperiode von unterschiedlicher Dauer macht sich schließlich eine respiratorische Insuffizienz bemerkbar.

In der Lunge sind die gleichen Reaktionen wie in der Kreislauf-peripherie wirksam: So kommt es zur Konstriktion präkapillärer Sphinkteren und im Zusammenhang mit dem verminderten Herzzeitvolumen zu Mikrozirkulationsstörungen, die sich in einer Verlangsamung des Blutstromes, Hypoxie und Gewebsazidose äußern. Die Prästase des Blutes begünstigt dabei die Aggregation und Diapedese von Erythrozyten (BRANEMARK 1970), aus denen durch Hypoxie und Azidose ADP freigesetzt wird. Dieses fördert die Thrombozytenaggregation (BO 1971). Zusätzlich verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen latenter intravasaler Gerinnung und latenter

Fibrinolyse. Die Folge ist eine disseminierte intravasale Gerinnung (KELLER 1967, WILLWERTH 1967, COOK 1968, VEITH 1968). Die Wand der Lungenkapillaren wird zunehmend durchlässiger (DE PALMA 1967, TEPLITZ 1968, PINGLETON 1972, DERKS 1973) aufgrund einer Schädigung der Endothelzellen. Hierfür werden verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht. CLOWES (1972) entdeckte einen sog. Pulmonary Lesion Factor (PLF), ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 1000-10.000, das - in eine nicht vorgeschädigte Lunge injiziert - in kurzer Zeit zu den schocktypischen Veränderungen führte. Andere Autoren gehen davon aus, daß proteolytisch wirkende lysosomale Enzyme eine Endothelschädigung hervorrufen (WEISSMANN 1962, JANOFF 1964, RATLIFF 1970, WILSON 1971, ROTTER 1971, SUGERMAN 1972). Auch eine Aktivierung des Kininsystems wird diskutiert (ATTAR 1967, PINGLETON 1972).

Die erhöhte Durchlässigkeit der Endothelbarriere ermöglicht einen ungehinderten Plasmaeinstrom ins Interstitium und führt schließlich zum interstitiellen Ödem (COOK 1968, MARTIN 1968, HILL 1970, BUCHARDI 1970, HARRISON 1971, MOTSAI 1971, MOSS 1972a).

Begünstigt wird dieser Vorgang zusätzlich durch Veränderungen der Konzentration von interstitiellem Natrium. Kollagen hat unter Stress - dazu zählt besonders ein pH-Abfall - eine erhöhte Affinität für Natrium und nachfolgendes Wasser (MOYER 1965, MOSS 1972b, FULTON 1970).

Mit dem Plasma werden gleichfalls in der Kreislaufperipherie entstandene Fibrinmonomere eingeschwemmt, die zu Fibrinfäden polymerisieren und an der Entstehung von Alveolarmembranen beteiligt

sind (MARTIN 1968, EISEMANN 1968, HILL 1970, BLEYL 1971u.1973). Pulmonale Mikrozirkulationsstörungen schädigen nicht nur die Endothelzellen, sondern greifen auch in den Stoffwechsel der Alveolardeckzellen ein. Die Pneumozyten II synthetisieren daraufhin weniger "surfactant" - polar angeordnete Phospholipidmoleküle - was zu Mikroatelektasen führt (WILLIAMS 1966, HENRY 1967, KELLER 1967, HARRISON 1969).

Alveolarmembranen, interstitielles Ödem sowie Atelektasen erschweren die Lungendehnbarkeit und bedingen eine Abnahme der Compliance (GERST 1959). Aber auch noch andere Faktoren beeinflussen diese Größe. PROCTOR (1970) sieht in dem verringerten pulmonalen Blutvolumen eine Ursache für die eingeschränkte Compliance, VAAGE (1974) führt als Grund eine Bronchialobstruktion an, hervorgerufen durch Thrombozytenaggregation. Unterstützt wird diese These von anderen Autoren, die die bronchokonstriktorisch wirksamen Substanzen Serotonin und ADP anschuldigen, die aus aggregierten Plättchen freigesetzt werden (HYLAND 1963, ROBB 1963, SWANK 1964, ASHFORD 1968, CUEVAS 1972, OLSSON 1973).

Da sich also verschiedene pathophysiologische Vorgänge in einem Abfall der Compliance äußern, kann sie als repräsentativ für Lungenveränderungen im Schock angesehen werden.

In unseren Versuchen ist nach der Entblutung eine sofortige Abnahme der Compliance auf etwa 80% des Ausgangswertes augenscheinlich. Am ehesten kann dieses Phänomen mit dem von PROCTOR (1970) beschriebenen verringerten pulmonalen Blutvolumen in Einklang gebracht werden. Atelektasen, interstitielles Ödem, Alveolar-

membranen oder Thrombozytenaggregationen treten erst zu einem späteren Zeitpunkt auf und sind wohl mehr für den besonders am Ende von Phase 4 auftretenden Complianceabfall auf 63% verantwortlich zu machen. Dieser läßt sich bei der Kontrollgruppe auch durch Reinfusion des restlichen Blutes weder rückgängig machen noch aufhalten. Am Ende der Beobachtungszeit hat sich die Compliance mit 45% um mehr als die Hälfte verkleinert, was zu einem erheblichen Anstieg der Atemarbeit und letztlich zur inspiratorischen Insuffizienz führen muß.

Unter diesem Gesichtspunkt ist der Versuch zu werten, mit therapeutischen Maßnahmen dem deletären Zustand entgegenzuwirken. Dabei werden zwei Kortikoide und ein Proteinaseinhibitor angewandt.

Aldosteron - ein Mineralokortikoid - beeinflußt den Elektrolyt-Wasser-Haushalt (MILLS 1960u.1961, SONNENBLICK 1961, ROSS 1962) und hat im Schock einen blutdrucksteigernden Effekt (CONTE 1962, ZAPATA-ORTIZ 1962, D'AGOSTINO 1964). Da HOLLMANN (1971) einen signifikanten Anstieg des Plasmaaldosteron im hämorrhagischen Schock nachweist, muß die zusätzliche Gabe dieses Hormons als Unterstützung einer bereits vom Organismus in Gang gesetzten Schutzreaktion angesehen werden.

Für die protektive Wirkung von Glukokortikoiden werden mehrere Mechanismen postuliert: WILSON (1968) macht auf eine Erhöhung des Herzminutenvolumens aufmerksam, KNORPP (1975), EYRICH (1973), MOTSAÏ (1970), DIETZMAN (1970), LILLEHEI (1964) und CONNOLLY (1959) heben den vasodilatatorischen Effekt hervor. Weiterhin verhin-

dem Glukokortikoide, daß proteolytische Enzyme freigesetzt werden, indem sie lysosomale Membranen stabilisieren (JANOFF 1964, KELLERMEYER 1968, LEFER 1969, SCHUMER 1972). PIERCE (1972) erwähnt, daß die Thrombozytenaggregation gehemmt wird.

Der Proteinaseinhibitor Aprotinin bewirkt eine Erhöhung des Herzminutenvolumens (MATIS 1971) durch Anstieg des venösen Rückstromes (HABERLAND 1969, MÜLLER 1969). Außerdem kann der Pulmonary Lesion Factor (PLF) beeinflußt werden (MATIS 1973). Durch Hemmung der Thrombokinasen läßt sich die Hyperkoagulabilität des Blutes einschränken (STEICHELE 1964u.1966, MÜLLER-BERGHaus 1972).

Welchen Einfluß die soeben erwähnten Medikamente auf die Compliance haben, wird an den Abbildungen 5 - 7 deutlich. Sowohl in der Aldosteron- als auch in der Methylprednisolongruppe ist gleich nach der Reinfusion ein steiler Anstieg der Compliance auf ca. 80% des Ausgangswertes festzustellen. Es wird ein Niveau erreicht wie am Ende der Entblutung (Phase 2). Unter Aldosteron ist im Verlauf der Beobachtungsphase sogar noch ein weiterer Anstieg auf 85% möglich, so daß die Ausgangswerte vor Eintritt der Hypovolämie fast erreicht werden. Unter Methylprednisolon kommt es dagegen nach 30 Minuten zu einem Absinken der Compliance auf 70%, was jedoch immer noch oberhalb des am Ende der Hypovolämie gemessenen Wertes liegt.

Ganz anders verhalten sich die Tiere, die mit einer Kombination von Aldosteron und Aprotinin behandelt werden. Hier ist in den ersten 30 Minuten der Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe wahrnehmbar. Erst

danach treten signifikante Differenzen dadurch auf, daß die Therapiegruppe das Niveau bei etwa 65% hält, während die Kontrollgruppe kontinuierlich auf 45% absinkt.

Allen drei eingesetzten Medikamenten ist gemeinsam, daß sie nach der Reinfusion einem weiteren Abfall der Compliance entgegenwirken.

Methylprednisolon kann die in der Hypovolämie eingetretene Abnahme der Compliance in geringem Maße, Aldosteron vollständig rückgängig machen.

Über welchen Wirkungsmechanismus dies geschieht und welche der vielfältigen pathologischen Lungenveränderungen beeinflußt werden, bleibt allerdings unklar, da - wie bereits erwähnt - verschiedene Ursachen zu einem Abfall der Compliance führen.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse besteht kein Zweifel an der Wirksamkeit der angewandten Pharmaka im hämorrhagischen Schock, wobei insbesondere das Mineralokortikoid Aldosteron hervorzuheben ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An 20 Hundebastarden wird ein standardisierter Schock durch Blutentzug nach dem Modell von WIGGERS (HUIZENGA et al. 1943) in der Modifikation von SCHMIER (1965) erzeugt, um anhand der Compliance pathologische Lungenveränderungen zu untersuchen.

Mit Beginn der Reinfusion des Blutes werden je 5 Tiere zu einer Gruppe zusammengefaßt. Gruppe I dient als Kontrolle und wird keiner Therapie unterzogen. Gruppe II wird mit dem Mineralokortikoid Aldosteron, Gruppe III mit einer Kombination aus Aldosteron und dem Proteinaseinhibitor Aprotinin, Gruppe IV mit dem Glukokortikoid Methylprednisolon behandelt.

Schon kurz nach der Entblutung fällt die Compliance auf 80% des Ausgangswertes, nimmt bis zum Ende der Hypovolämie zusätzlich ab und verringert sich bei den unbehandelten Tieren um mehr als die Hälfte auf 45%.

In den Therapiegruppen kann durch die Kombination Aldosteron und Aprotinin nach der Reinfusion ein weiterer Abfall verhindert werden. Methylprednisolon macht die während der Hypovolämie aufgetretene Complianceverminderung in geringem Maße, Aldosteron vollständig rückgängig.

Insgesamt nimmt die Wirksamkeit - bezogen auf die Erhöhung der Compliance - in der Reihenfolge Aldosteron+Aprotinin, Methylprednisolon, Aldosteron zu.

Über welchen Wirkungsmechanismus die genannten Pharmaka die Lungenveränderungen beeinflussen, kann aufgrund der Messungen nicht gesagt werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1.) ASHFORD, T.P., D.G.FRIEDMAN: Platelet aggregation at sites of minimal endothelial injury. An electron microscopic study
Amer.J.Pathol. 53: 599-607 (1968)
- 2.) ATTAR, S.M.A., H.B.TINGEY, J.S.McLAUGHLIN, R.A.COWLEY:
Bradykinin in human shock
Surg.Forum 18: 46-47 (1967)
- 3.) BACHOFEN, H.: Die mechanischen Eigenschaften der Lunge
Huber, Bern, 1969 S.24-48
- 4.) BLEYL, U., K.HEILMANN, D.ADLER: Generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen
Klin.Wschr. 49: 71-81 (1971)
- 5.) BLEYL, U., C.M.BÜSING: Pathogenese pulmonaler hyaliner Membranen
In: WIEMERS, K., K.L.SCHOLLER Hrsg.
Thieme, Stgt., 1973 S. 19-26
- 6.) BO, G., J.HOGNESTAD: In: Microcirculatory approaches to current therapeutic problems, ed. by
J.DITZEL, D.H.LEWIS, Karger, Basel 1971 S.41
- 7.) BRANEMARK, P.J.: In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie
Hrsg.: W.E.ZIMMERMANN, J.STAIB, F.K.Schattauer, Stgt.
1970 S. 33-43
- 8.) BREDENBERG, C.E., P.M.JAMES, J.COLLINS, R.W.ANDERSON,
A.M.MARTIN jr., R.M.HARDAWAY: Respiratory failure in shock
Ann.Surg. 169: 392-403 (1969)

- 9.) BUCHARDI, H., W. VOGEL, C. MITTERMAYER, H. BIRZLE, K. WIEMERS:
Respiratorische Insuffizienz bei Polytraumatisierten durch Verbrauchskoagulopathie
Z.prakt.Anaesth.Wiederbeleb. 5: 419-427 (1970)
- 10.) BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps
Handbuch der inneren Medizin, Bd. A, 1960 S. 952
- 11.) CLOWES, G. H. A. jr., M. MACNICOL, H. VOSS, K. ALTUG, C. SARAVIS:
Plasmafaktoren (wahrscheinlich Peptide), welche eine Pneumonitis und Stoffwechselstörungen bei der schweren Sepsis auslösen und ihre Hemmung durch Trasylol
In: BRENDEN, W., G. L. HABERLAND ed.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie, Bd. 5, F. K. Schattauer, Stgt. 1972 S. 217-231
- 12.) CONNOLLY, J. E.: The use of adrenal cortical compounds in hemorrhagic shock
Lancet 79: 460-463 (1959)
- 13.) CONTE, M., E. D'ELIA, T. FERRARA et al.: Aldosterone e shock traumatico (Aldosteron und traumatischer Schock)
Acta anaesth. (Padova) 13: 153-181 (1962)
- 14.) CONWAY, J.: Hemodynamic consequences of induced changes in blood volume
Circ. Res. 18: 190-198 (1966)
- 15.) COOK, W. A., W. R. WEBB: Pulmonary changes in hemorrhagic shock
Surgery 64: 85-94 (1968)
- 16.) CUEVAS, P., L. M. DE LA MAZA, J. GILBERT, J. FINE: The lung lesion in four different types of rabbits
Arch. Surg. 104: 319-322 (1972)
- 17.) D'AGOSTINO, S. A., E. T. SEGURA: Effect of aldosterone and corticosterone upon vasomot. reactivity in adrenalectomized rats
Acta physiol. lat. amer. 14: 352-57 (1964)

- 18.) DE PALMA, R.G., J.COIL, D.H.DAVIS, W.D.HOLDEN: Cellular and ultrastructural changes in endotoxemia: a light and electron microscopic study
Surgery 62: 505-515 (1967)
- 19.) DERKS, C.M., R.M.PETERS: The role of shock and fat embolus in leakage from pulmonary capillary
Surg.Gynec.Obstet. 137: 945-948 (1973)
- 20.) DIETZMAN, R.H., A.R.CASTEDA, C.W.LILLEHEI: Corticosteroids as effective vasodilators in the treatment of low output syndrome
Chest 57: 440-453 (1970)
- 21.) EISEMANN, B., D.G.ASHBOUGH: Pulmonary effects of non-thoracic trauma
J.Trauma 8: 623-648 (1968)
- 22.) EYRICH, K.: Hochdosierte Corticoidtherapie im Schock
Anaesth.Inform. 5: 196-199 (1973)
- 23.) FLEISCH, A.: Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft
Arch.Ges.Physiol. 209: 713-722 (1925)
- 24.) FULTON, R.L.: Adsorption of sodium and water by collagen during hemorrhagic shock
Ann.Surg. 172: 861-869 (1970)
- 25.) GERST, P.H., C.RATTENBORG, D.A.HOLLADAY: The effects of hemorrhage on pulmonary circulation and respiratory gas exchange
J.Clin.Invest. 38: 524-538 (1959)
- 26.) HABERLAND, G.L., P.MATIS, P.PAUSCHINGER, H.A.THIES, H.VINAZZER: Zur Beeinflussung postoperativer Zirkulations- und Gerinnungsveränderungen durch den Proteinaseinhibitor Trasylol
Med.Welt 20: 1270-1275 (1969)

- 27.) HABERLAND, G.L., L.KOSLOWSKI, P.MATIS: Trasylol in der Schocktherapie: Wirkung und Interpretation Med.Welt 23: 1049-1056 (1972)
- 28.) HARRISON, L.H., J.J.BELLER, J.J.COALSON, I.J.GREENFIELD: Effects of endotoxin and pulmonary permeability, ultrastructure, and surfactant Surg.Gynec.Obstet. 129: 723-733 (1969)
- 29.) HARRISON, L.H., L.B.HINSHAW, J.J.COALSON, L.J.GREENFIELD: Effects of E.coli septic shock and pulmonary hemodynamics and capillary permeability J.thorac.cardiovasc.Surg. 61: 795-803 (1971)
- 30.) HENRY, J.N., A.H.McARDLE, G.BOUNOUS, L.G.HAMPSON, H.J.SCOTT, F.N.GUARD: The effect of experimental hemorrhagic shock on pulmonary alveolar surfactant J.Trauma 7: 691-726 (1967)
- 31.) HILL, K.: Zur Pathomorphologie der posttraumatischen pulmonalen Insuffizienz Anaesthesist 19: 332-340 (1970)
- 32.) HOLLMANN, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks im frühen Lebensalter Habil.-Schrift, München (1971)
- 33.) HUIZENGA, K.A., B.L.BROFMAN, C.J.WIGGERS: Ineffectiveness of adrenal cortex extracts in standardized hemorrhagic shock J.Pharmacol.Ther. 78: 139-153 (1943)
- 34.) HYLAND, J.W., T.E.PIEME, S.ALEXANDER, F.W.HAYNES, G.T.SMITH, L.DEXTER: Behavior of pulmonary hypertension produced by serotonin and emboli Amer.J.Physiol. 205: 591-597 (1963)
- 35.) JANOFF, A., B.W.ZWEIFACH: Production of inflammatory changes in the microcirculation by cationic proteins extracted from lysosomes J.exp.Med. 120: 747-764 (1964)

- 36.) JANOFF, A.: Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock; effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs
Shock ed. by S.G.HERSHEY, Little, Brown&Company, 1964 p. 93-111
- 37.) KELLER, C.A., R.J.SCHRAMMEL, A.L.HYMAN, O.CREECH: The cause of acute congestive lesions of the lung
J.thorac.cardiovasc.Surg. 53: 743-753 (1967)
- 38.) KELLERMEYER, R.W., R.C.GRAHAM: Kinins: possible physiologic and pathologic roles in man
N.Engl.J.Med. 279: 754-759, 802-807 (1968)
- 39.) KNORPP, K.: Schocktherapie
Med.Welt 26: 1476-1477 (1975)
- 40.) LEFER, A.M., J.MARTIN: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock
Amer.J.Physiol. 216: 314-320 (1969)
- 41.) LEWIN, I., M.H.WEIL, H.SHUBIN, R.SHERWIN: Pulmonary failure associated with clinical shock states
J.Trauma 11: 22-35 (1971)
- 42.) LILLEHEI, R.C., J.K.LONGERBEAM, J.BLOCK, W.G.MANAX: Nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations
Ann.Surg. 160: 682-710 (1964)
- 43.) MARTIN, A.M., H.B.SOLOWAY, R.L.SIMMONS: Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma
J.Trauma 8: 687-699 (1968)
- 44.) MATIS, P., P.PAUSCHINGER: Das Verhalten des Herzminutenvolumens unter Ruhigstellung. Seine Beeinflussung durch Trasylol
Med.Welt 22: 2051-2052 (1971)
- 45.) MATIS, P.: Proteinaseinhibition in der Schocktherapie
Med.Welt 24: 1963-1965 (1973)

- 46.) MEAD, J., M.B. McILLROY, J.J. SELVERSTONE, E.B.C. KRIET:
Measurement of intraesophageal pressure
J. Appl. Physiol. 7: 491-495 (1955)
- 47.) MILLS, J.N., S. THOMAS, K.S. WILLIAMSON: The acute effect of
hydrocortisone, desoxycortisterone and aldosterone
upon the excretion of sodium, potassium and acid
by the human kidney
J. Physiol. (Lond) 151: 312-331 (1960)
- 48.) MILLS, J.N., S. THOMAS, K.S. WILLIAMSON: The effect of intra-
venous aldosterone and hydrocortisone on the
urinary electrolytes of the recumbent human subjects
J. Physiol. (Lond) 156: 415-423 (1961)
- 49.) MOSS, G.S.: Pulmonary involvement in hypovolemic shock
Am. Rev. Med. 23: 201-228 (1972a)
- 50.) MOSS, G.S., T.K. DAS GUPTA, B. NEWSON, L.M. NYHUS: Morphologic
changes in the primate lung after hemorrhagic
shock
Surg. Gynecol. Obstet. 134: 3-9 (1972b)
- 51.) MOTSAY, G.J., A. ALHO, T. JAEGER, R. DIETZMAN, R.C. LILLEHEI:
Effects of corticosteroids on the circulation in
shock: Experimental and clinical results
Fed. Proc. 29: 1861-1873 (1970)
- 52.) MOTSAY, G.J., A.V. ALHO, L.S. SCHULTZ: Pulmonary capillary
permeability in the posttraumatic pulmonary in-
sufficiency syndrome: Comparison of isogravimetric
capillary pressure
Ann. Surg. 173: 244-248 (1971)
- 53.) MOYER, C.A., H.W. MORGRAPH, W.W. MONAFO: Burn shock and extra-
vascular sodium deficiency - Treatment with
Ringer's solution with lactate
Arch. Surg. 90: 799-811 (1965)

- 54.) MÜLLER,E., H.A.THIES, P.MATIS: Zirkulationsbeschleunigung durch Trasylol
Langenb.Arch.Chir. 325: 1216 (1969)
- 55.) MÜLLER-BERGHAUS,G., F.D.MAUL, H.G.LASCH: Effect of the protease inhibitor Trasylol on liquoid-induced consumption coagulopathy
In: BRENDDEL,W., G.L.HABERLAND ed. New Aspects of Trasylol Therapy,5,F.K.Schattauer,Stgt,1972 p.223
- 56.) OLSSON,P., K.RADEGRAN, J.SWEDENBORG: Die Freisetzung von Stoffen aus Thrombozyten("Platelet release reaction") als Ursache für Änderungen der Lungenfunktion bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung
In: HABERLAND,G.L., D.H.LEWIS ed. Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 6,F.K.Schattauer,Stgt.1973 S.37-42
- 57.) PATTERSON,R.W., S.F.SULLIVAN: The interrelationship between lung compliance and airway carbon dioxide concentration during hemorrhagic shock
J.Trauma 13: 238-244 (1973)
- 58.) PIERCE,C.H., B.T.BRIGGS, J.R.GUTELIUS: Methylprednisolone and phenoxybenzamine in experimental shock: cardiovascular dynamics and platelet function
In: FORSCHER,B.K., R.C.LILLEHEI, S.S.STUBBS eds. Shock in low and high-flow states
Excerpta Medica, Amsterdam,1972 p.183-195
- 59.) PINGLETON,W.W., J.J.COALSON, L.B.HINSHAW, C.A.GUENTER: Effects of steroid pretreatment on development of shock lung. Hemodynamic, respiratory and morphologic studies
Lab.Invest. 27: 445-456 (1972)
- 60.) PROCTOR,H.J., T.V.N.BALLANTINE, N.D.BROUSSARD: Analysis of pulmonary function following non-thoracic trauma, with recommendations for therapy
Ann.Surg. 172: 180-189 (1970)

- 61.) RATLIFF, N.B., J.W. WILSON, D.B. HACKEL, A.M. MARTIN: The lung in hemorrhagic shock. Observations on alveolar and vascular ultrastructure
Amer. J. Path. 58: 353-373 (1970)
- 62.) ROBB, H.J.: The role of microembolism in the production of irreversible shock
Ann. Surg. 158: 685-692 (1963)
- 63.) ROBINSON, N.E., J.R. GILLESPIE, D. BERRY, A. SIMPSON: Lung compliance, lung volumes, and single-breath diffusing capacity in dogs
J. Appl. Physiol. 33: 808-812 (1972)
- 64.) ROSS, E.J.: Biological properties of aldosterone, physiological and pathological implications
Brit. med. Bull. 18: 164-169 (1962)
- 65.) ROTTER, W.: Das morphologische Substrat des Schocks
Med. Welt 22: 1175-1180 (1971)
- 66.) SACHS, L.: Angewandte Statistik
Springer, 1974 S. 152-154
- 67.) SCHMIDT, H.D.: Experimenteller Nachweis der entscheidenden Bedeutung der Gewebshypoxidose im Schock
Habil.-Schrift, Heidelberg (1969)
- 68.) SCHMIER, J., H.D. SCHMIDT: Nachweis einer Kontraktilitätsschädigung des Herzens im späten hämorrhagischen Schock
Z. Kreisla. Forsch. 54: 325-334 (1965)
- 69.) SCHUMER, W., R.R. ERVE, R.P. OBERNOLTE: Mechanisms of steroid protection in septic shock
Surgery 72: 119-124 (1972)
- 70.) SONNENBLICK, E.H., P.J. CANNON, J.H. LARAGH: The nature of the action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary-dilution
J. clin. Invest. 40: 903-913 (1961)

- 71.) STEICHELE, D.F., H.J.HERSCHLEIN: Die Hemmung der Hyperkoagulabilität des Blutes
Med.Welt 1314-1317 (1964)
- 72.) STEICHELE, D.F.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Trypsin-Kallikrein-Inhibitors Trasylol auf die Kontaktaktivierung des Blutes
In: GROSS, R., G.KRONENBERG Hrsg. Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, Bd.1, F.K.Schattauer, Stgt., 1966 S.71
- 73.) SUGERMAN, H.J., K.B.OLOFSSON, T.W.POLLOCK, R.F.AGNEW, R.M.ROGERS, L.D.MILLER: Continuous positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) for the treatment of diffuse interstitial pulmonary edema
J.Trauma 12: 263-274 (1972)
- 74.) SWANK, R.L., W.HISSEN, J.H.FELLMAN: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in acute hypotensive shock
Amer.J.Physiol. 207: 215-222 (1964)
- 75.) TEPLITZ, C.: The ultrastructural basis for pulmonary pathology following trauma; pathogenesis of pulmonary trauma
J.Trauma 8: 700-714 (1968)
- 76.) TIMME, W., W.DISSMANN, H.J.BUSCHMANN, J.DANGS, R.EISELE, B.RAMDOHR: Pathophysiologie des Kreislaufs und der Atmung bei bedrohlichen Infektionen (sept. Schock)
Klin.Wschr. 50: 674-688 (1972)
- 77.) VON NEERGARD, K., K.WIRZ: Über eine Methode zur Messung der Lungenelastizität am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem
Zschr.klin.Med. 105: 35-50 (1927)
- 78.) VAAGE, J., G.BO, J.HOGNESTAD: Pulmonary responses to intravascular platelet aggregation in the cat
Acta physiol.scand. 92: 546-556 (1974)
- 79.) VEITH, F.J., J.W.C.HAGSTROM, A.PAROSSIAN, S.NEHLSEN, J.W.WILSON: Pulmonary microcirculatory response to shock, transfusion, and pump-oxygenator procedures: a unified mechanism underlying pulmonary damage
Surgery 64: 95-108 (1968)

- 80.) WEISSMANN, G., L. THOMAS: Studies on lysosomes. The effect of endotoxin, endotoxin tolerance, and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver
J.exp.Med. 116: 433-450 (1962)
- 81.) WILLIAMS, J.V., D.F. TIERNAY, H.R. PARKER: Surface forces in the lung, atelectasis, and transpulmonary pressure
J.Appl.Physiol. 21: 819-827 (1966)
- 82.) WILLWERTH, B.M., F.A. CRAWFORD, W.G. YOUNG, W.C. SEALY: The role of functional demand on the development of pulmonary lesions during hemorrhagic shock
J.thorac.cardiovasc.Surg. 54: 658-665 (1967)
- 83.) WILSON, R.F., R.R. FISHER: The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock
Surg.Gynecol.Obstet. 127: 769-776 (1968)
- 84.) WILSON, J.W., N.B. RATLIFF, E. MIKAT, D.B. HACKEL, W.G. YOUNG, T.C. GRAHAM: Leucocyte changes in the pulmonary circulation; a mechanism of acute pulmonary injury by various stimuli
Chest 59: Suppl. 36-38 (1971)
- 85.) WINNE, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: Die Prüfung, ob Kurven sich in ihrem Verlauf unterscheiden
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. 250: 383-396 (1965)
- 86.) ZAPATA-ORTIZ, V., R. CASTRO DE LA MATA: The influence of aldosterone on hemorrhagic shock
Arzneim.Forsch. 12: 953-954 (1962)

Mein Dank gilt

Herrn Privatdozent Dr. G. Hollmann für die Überlassung des
Themas, seine Anleitung zur experimentellen Untersuchung
sowie seine freundliche Unterstützung während der Arbeit,

Herrn Professor Dr. W. Ch. Hecker für die Möglichkeit der
Promotion an seiner Klinik,

Der medizinisch-technischen Assistentin Jutta Kronauer und
dem medizinisch-technischen Assistenten Eric Nilsson für
ihre Hilfe bei der experimentellen Arbeit,

Den Kondoktoranden Gerhard Hummel, Georg Parzinger und
Jochen Limmer für die kollegiale und freundschaftliche
Zusammenarbeit.

L e b e n s l a u f

Am 28.Juni 1949 wurde ich als Sohn des Malers und Anstreichers Wilhelm Stegemann und seiner Ehefrau Veronika, geb. Lorse, in Mülheim a.d. Ruhr geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Städt. Gymnasiums in Mülheim a.d. Ruhr legte ich 1968 das Abitur ab. Während der anschließenden einjährigen Bundeswehrzeit für angehende Medizinstudenten nahm ich an Sanitätslehrgängen teil. Da ich für das Wintersemester 1969/70 keinen Studienplatz erhielt, war ich fünf Monate im St.-Marien-Hospital in Mülheim a.d. Ruhr als Krankenpflegehelfer tätig.

Im Sommersemester 1970 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier bestand ich nach dem zweiten Semester das Vorphysikum, nach dem fünften das Physikum und nach dem elften Semester das Staatsexamen. Vom 1.März 1976 bis zum 28.Februar 1977 war ich im Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen als Medizinalassistent tätig. Am 1.April 1977 nahm ich in der dortigen Medizinischen Klinik meine Arbeit als Assistent auf.

